

Impact de l'anesthésie à long terme sur le cerveau immature

Benoit BLANCARD¹, P^r Souhayl DAHMANI^{1,2,*}

Service d'anesthésiologie, réanimation. Hôpital Robert Debré. 46 boulevard Sérurier, 75019 Paris.
Inserm U676. Hôpital Robert Debré. 46 boulevard Sérurier, 75019 Paris.

*Auteur correspondant : souhayl.dahmani@gmail.com

POINTS ESSENTIELS

- Expérimentalement, les agents anesthésiques administrés sur un cerveau immature entraînent de la mort neuronale et des troubles de la synaptogenèse.
- A l'âge adulte, les animaux soumis aux expérimentations ont des troubles des fonctions cognitives.
- Les études rétrospectives disponibles chez l'être humain montrent qu'administrés avant l'âge de 3 à 4 ans, les agents anesthésiques pourraient être responsables de troubles de l'apprentissage scolaire.
- Bien que la preuve de ce phénomène soit très délicate à démontrer en clinique humaine, une information des parents sur cette complication potentielle est nécessaire.

INTRODUCTION

On a vu ces dernières années l'émergence de nouvelles notions concernant les effets à long terme des agents anesthésiques sur les fonctions cognitives postopératoires aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Concernant les patients adultes et tout particulièrement les plus âgés, ces altérations des fonctions cognitives ne font plus de doute et sont largement admises dans la communauté médicale. Celles concernant la pédiatrie, longtemps restées cantonnées au domaine expérimental, commencent à avoir une traduction clinique au travers de larges cohortes réalisées ces dernières années.

Cette revue de la littérature a pour principal objectif de décrire les effets neurotoxiques des agents anesthésiques en pédiatrie tant sur un plan expérimental mais également clinique.

NEUROTOXICITE SUR LE CERVEAU EN DÉVELOPPEMENT : DONNES EXPERIMENTALES

La neurotoxicité des agents anesthésiques sur le cerveau en développement est probablement un sujet sensible et surtout un sujet de grandes controverses et de préoccupations pour tous les anesthésistes pédiatres. En effet, des études expérimentales tendent à montrer (avec des limites que nous aborderons) qu'utilisés sur un cerveau en développement, les agents anesthésiques sont susceptibles de causer de la mort cellulaire mais également des altérations de la synaptogenèse et de la croissance dendritique s'accompagnant de troubles des fonctions cognitives à l'âge adulte (1,2). Bien que la transposition directe de ces données à la pratique humaine reste délicate, le caractère obligatoire de l'anesthésie au cours des actes chirurgicaux, rend difficile des études méthodologiquement déterminantes pour les résultats et rend compte de l'intensité du débat concernant ces effets.

Les agents anesthésiques agissent essentiellement par deux mécanismes : un blocage des récepteurs au glutamate et tout particulièrement du récepteur au NMDA et par la potentialisation (ou la stimulation) du récepteur au GABA_A. Ces récepteurs ont des rôles respectivement activateurs et inhibiteurs de la transmission synaptique dans le système nerveux central adulte. Des données expérimentales ont montré que le blocage des récepteurs NMDA durant le développement entraînait une apoptose cellulaire. Les mécanismes retenus étaient un phénomène d'extinction neuronale (un neurone inhibé s'apparente à un neurone non fonctionnel) alors que la stimulation des récepteurs GABA_A a été largement incriminée dans la mort cellulaire liée à l'éthanol.

Aux effets propres des agents anesthésiques sur les récepteurs de surface, effets largement impliqués dans leur action hypnotiques, ces molécules peuvent également moduler un grand nombre de signaux intracellulaires impliqués dans des phénomènes de mémorisation ou de survie et mort cellulaires telles que les protéines tyrosines kinases ou les MAP kinases. Ces effets modulateurs rendent compte des divers effets à long terme des agents anesthésiques tels que la neuroprotection mais également la neurotoxicité tant en période néonatale que chez l'adulte (3).

Le nombre d'études le plus important concernant la neurotoxicité aux agents anesthésique a été effectué sur des rongeurs (rat et souris) et des primates exposés à la kétamine (un antagoniste des récepteurs NMDA) et à l'isoflurane (agoniste GABA_A et antagoniste des récepteurs au NMDA). Une récente revue de la littérature a repris ces différents travaux de manière exhaustive (1).

Concernant la kétamine, l'administration de doses unitaires jusqu'à 75 mg.kg⁻¹ ou de doses répétées de 10 mg.kg⁻¹ ne retrouvait pas d'augmentation de mort cellulaire chez le rat. Par contre, une administration de doses répétées de 20 mg.kg⁻¹ entraînait l'apparition de stigmates de mort neuronale. Après administration de doses plus importantes et/ou répétées de cet agent anesthésique on retrouvait des stigmates de mort neuronale associés à des troubles de la synaptogenèse susceptibles, dans certaines études, de se compliquer de troubles des fonctions cognitives à l'âge adulte. En utilisant des modèles expérimentaux murins, les doses de kétamine entraînant l'apparition de lésions neurotoxiques sont abaissées à 5 mg.kg⁻¹ (sans que cela n'affecte le devenir à long terme) ou à 20 mg.kg⁻¹ (avec atteinte des fonctions neurocognitives à long terme). Enfin chez les primates, l'administration de doses de 20 à 50

mg.kg⁻¹.h⁻¹ n'entraînait des lésions de mort cellulaire que pour des perfusions de 24 heures mais pas pour des perfusions de durées inférieures à 3 heures.

Il semblerait donc exister un effet dose et durée d'administration de la kétamine avec des modifications pouvant aller d'anomalies isolées de la synaptogenèse et de la dendrinogenèse jusqu'à l'apparition de mort neuronale avec un impact sur le devenir neurocognitif des animaux. Toutefois, bien qu'il existe des arguments pour démontrer les effets neurotoxiques potentiels de la kétamine in vivo, les expérimentations in vivo tendent à montrer que si la réalité de ces lésions et leurs conséquences sur le développement ne sont pas contestables, les concentrations nécessaires sont bien au-delà de celles obtenues en thérapeutique humaine.

Enfin, l'administration de kétamine au cours de stimulations douloureuses (test à la formaline chez le rongeur) a un rôle protecteur contre la survenue de neurotoxicité à la douleur chez le rongeur en période néonatale (4). Ceci est incontestablement un élément majeur à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. En effet, les effets des agents anesthésiques administrés au cours d'actes chirurgicaux peuvent avoir un rôle neuroprotecteur permettant de diminuer les conséquences neurotoxiques de la réaction inflammatoire périopératoire qu'induit la douleur.

Concernant l'isoflurane, les concentrations (exprimées en % de gaz total délivré) de cet agent entraînant des lésions neuronales s'échelonnent de 0,75 à 1,5 %, chez les rongeurs. À l'âge adulte, certaines études retrouvaient des anomalies des fonctions cognitives. Chez les primates, une récente étude a montré que des lésions apoptotiques se développaient après 5 heures d'exposition à l'isoflurane à des concentrations entre 0,7 et 1,5 % (1).

Deux particularités importantes sont à noter concernant les effets toxiques des agents anesthésiques. Premièrement, la concentration et la durée de l'administration semblent jouer un rôle important dans la neurotoxicité de l'isoflurane et de la kétamine, puisque par exemple une administration d'au moins 4 heures d'isoflurane semble être requise pour l'apparition des lésions de neurotoxicité ; ce même phénomène est également observé concernant la kétamine. Une administration de faibles concentrations (0,01 µg.ml⁻¹) sur une durée de 24 heures peut induire des troubles de la dendrinogenèse. Il est également intéressant de noter le caractère synergique des drogues anesthésiques sur l'apparition des lésions de neurotoxicité puisqu'une co-administration d'isoflurane à 0,75 % du N₂O à 75 % et du midazolam à 9 mg.kg⁻¹, pendant 2 à 6 heures sur des rats à P7 peut induire des lésions de mort neuronale (1).

D'autre part, l'âge des animaux semble également être un élément déterminant dans la genèse des lésions, et c'est là un point crucial puisqu'il détermine la transposition des résultats de l'expérimental à l'adulte. La fenêtre de neurotoxicité observée dans les divers modèles de rongeurs se situe entre P5 et P14 (entre le cinquième et dixième jour postnatal), correspondant au pic de la neurogenèse chez ces espèces.

Avant d'aborder les études cliniques réalisées afin d'élucider la réalité des phénomènes de neurotoxicité des agents anesthésiques en période périnatale, il paraît important d'étudier la transposition des résultats expérimentaux à la pratique humaine.

Premier élément à considérer : le contexte ; les études expérimentales sont réalisées en dehors de tout contexte chirurgical en présence de la seule stimulation par des agents anesthésiques. Or, comme nous l'avons mentionné, la kétamine par exemple a un rôle protecteur contre les lésions neurotoxiques induites par la douleur (4). D'autre part, le rôle de l'inflammation systémique dans la genèse des lésions neurologiques est une donnée qui se confirme(5). Or,

plutôt qu'être neurotoxiques, les agents anesthésiques pourraient avoir au contraire un effet bénéfique (par analogie avec la neuroprotection observée au cours des stimuli ischémiques). Le deuxième élément à prendre en compte est l'effet concentration : si une durée suffisante d'exposition à l'isoflurane semble, à dose thérapeutique, pouvoir entraîner des lésions neurotoxiques, il n'en va pas de même pour la kétamine pour laquelle des doses plus élevées sont en général nécessaires pour obtenir ces types de lésions. Toutefois, il faut garder à l'esprit que des doses de 100 mg.kg^{-1} sont nécessaires pour anesthésier une souris adulte. D'autre part, des doses hypnotiques de propofol peuvent sur un modèle murin entraîner l'apparition de mort neuronale, ce qui témoigne d'une certaine neurotoxicité à dose suprathérapeutique chez l'homme mais finalement thérapeutique chez l'animal étudié (6). D'ailleurs, cet effet pourrait expliquer les disparités de résultats en fonction de l'espèce étudiée pouvant rendre compte, par exemple, des seuils de concentrations différentes de kétamine nécessaires pour induire des lésions neurotoxiques entre la souris et rat. Enfin, élément important le pic des lésions observées chez les rongeurs est concomitant à la dendrinogénèse et à la synaptogénèse. Toutefois, ce processus est maximal entre 26 semaines d'aménorrhée et trois mois postnatal chez l'homme et se poursuivant plus longuement durant la vie. Dans ces conditions, une anesthésie chez une femme enceinte ou des enfants pourrait être susceptible d'entraîner des phénomènes de neurotoxicité. Toutefois, de récents rapports ont revu cette fenêtre à la baisse en la faisant coïncider chez l'homme entre la 17^e et 20^e semaine de grossesse (7). Durant cette période, l'exposition aux agents anesthésiques est beaucoup plus rare. Dans le même temps, les travaux effectués chez les primates sont rassurants, puisqu'une exposition à l'isoflurane à des doses proches des concentrations obtenues chez l'homme n'est pas toxique pour des administrations de 3 heures.

Concernant les mécanismes de cette neurotoxicité, plusieurs hypothèses ont été émises. La première hypothèse concernant les mécanismes de cette mort cellulaire semble être la potentialisation des récepteurs GABA_A. Ceci semble être lié à ce que l'effet des récepteurs au GABA_A est inversé dans les cerveaux en développement du fait de l'inversion du gradient du chlore (que ce récepteur conduit) entre le secteur intra et extracellulaire le rendant activateur et donc excitateur au cours des âges au cours desquels on observe les phénomènes neurotoxiques. En d'autres termes, le récepteur au GABA_A pourrait induire des phénomènes d'excitotoxicité (comparables à ceux induits par la stimulation des récepteurs NMDA adultes au cours de l'ischémie cérébrale)(8). À cet effet pourrait s'ajouter un rebond d'expression du récepteur au NMDA consécutif à son blocage par les agents anesthésiques (8). Enfin, certains auteurs ont récemment décrit d'autres mécanismes liés aux neurotrophines et notamment à la voie du BDNF dont le clivage de la forme immature, inhibé par l'isoflurane, entraîne la stimulation du récepteur p75^{NRT} inducteur d'apoptose ; alors que la forme mature de cette molécule agit préférentiellement sur le récepteur TrkB promoteur de survie neuronale(9). D'une manière assez similaire, une étude récente a également montré que le propofol, à doses anesthésiques, chez des rats à P7 entraînait une baisse de production de NGF (un facteur de croissance neuronal) ainsi qu'une diminution d'activation d'une protéine de survie cellulaire (Akt) (10). Enfin, il faut noter que certaines données récentes ont montré que les agents anesthésiques pouvaient ralentir la prolifération de cellules souches et perturber la dendrinogénèse (en particulier chez les animaux plus âgés) sans toutefois y entraîner de mort cellulaire (8). Ces résultats sont très importants à prendre en compte dans la mesure où la

neurogenèse reste active toute la vie. Dans ce cas, à l'âge adulte les troubles des fonctions cognitives consécutifs à une exposition aux agents anesthésiques en période néonatale, seraient en partie ou en totalité dus à un ralentissement de la neurogenèse à partir des précurseurs neuronaux (11). Dans la même logique, le phénomène de mort neuronale apoptotique pourrait intéresser des cellules prédestinées à l'apoptose, la mort cellulaire programmée faisant partie intégrante du développement normal du cerveau (l'inhibition de cette apoptose naturelle est responsable de troubles neurologiques du développement). Les agents anesthésiques pourraient jouer un rôle accélérateur sur des phénomènes naturels sans pour autant être directement responsables de la totalité des effets à long terme sur les fonctions cognitives (8).

NEUROTOXICITE SUR LE CERVEAU EN DÉVELOPPEMENT : DONNES CLINIQUES

Plusieurs travaux cliniques ont été réalisés ces dernières années dans le but d'apporter des réponses au délicat problème de l'effet de l'anesthésie sur les fonctions cognitives postopératoires à long terme en pédiatrie.

La première concernant l'administration d'anesthésiques au cours de l'accouchement par voie basse ou par césarienne (12). Dans cette série de 497 patients, l'évaluation des fonctions d'apprentissage n'a pas pu montrer l'altération de ces dernières en rapport avec l'anesthésie, qu'elle soit générale ou locorégionale. De manière assez surprenante, les patients nés par césarienne sous anesthésie locorégionale présentaient un meilleur devenir neurologique que ceux nés par voie basse sous le même type d'anesthésie. Bien entendu, cette étude reste critiquable sur le plan méthodologique étant donné son caractère rétrospectif ayant nécessité une analyse statistique ajustée sur le sexe, le terme, le poids de naissance, l'exposition à l'anesthésie avant l'âge de 4 ans et le niveau d'éducation des parents. Toutefois, ce résultat indique qu'une brève anesthésie en période périnatale n'a pas de conséquence sur le développement de troubles d'apprentissage à 5 ans.

Concernant l'anesthésie au cours de l'enfance, Wilder et al ont publié une étude rétrospective qui a comparé 593 enfants ayant bénéficié d'une chirurgie sous anesthésie à des patients contrôles (13). L'analyse des résultats s'est faite par ajustement à l'âge gestationnel des patients, au sexe et au poids à la naissance. Seuls les enfants de moins de 4 ans ayant plus de deux anesthésies présentaient une altération des fonctions cognitives. Là encore les sources de biais sont nombreuses mais le plus important reste l'effet de la pathologie causale de l'intervention sur les fonctions cognitives.

Cette analyse, pratiquée au travers de registres, a été réalisée par des institutions éducatives d'un état des États-Unis, ce qui témoigne d'emblée de la préoccupation des autorités concernant l'éducation des enfants. À ce facteur se surajoute l'effet de l'environnement socioculturel des enfants. Ces facteurs pourraient gommer les phénomènes de neurotoxicité qui auraient pu se voir dans des circonstances plus « normales » comme semble le suggérer une étude expérimentale récente (14).

Face au délicat problème du rôle de l'environnement, une étude récente réalisée par l'équipe de DiMaggio (15) sur fratrie dont l'un des deux membres a été anesthésié et opéré, a retrouvé une augmentation de la consommation de ressources médicale pour troubles du comportement

ou du développement chez le membre de la famille opéré et anesthésié (Odd Ratio = 1,6 [1,4 – 1,8]). La critique évidente de cette étude est le fait que l'endpoint a été la consultation de la famille pour une symptomatologie neurocognitive sans pour autant pouvoir analyser plus finement les anomalies cognitives éventuelles chez toute la population étudiée.

Enfin, suivant le même schéma d'étude que Wilder (et avec donc les mêmes réserves méthodologiques), Block RI (16) a récemment montré sur une population de patients opérés de chirurgies simples (circoncision, hernie inguinale) que la probabilité de troubles d'apprentissage était plus grande dans la population des opérés avant l'âge de 1 an indépendamment des facteurs de risques de troubles du développement liées aux conditions de naissance (prématurité, anoxie cérébrale néonatale). De plus, un effet dose réponse de ces anomalies de l'apprentissage avec la durée de l'exposition à l'anesthésie était mise en évidence. La conjugaison de ces deux données : chirurgie simple et effet dose-réponse est un élément majeur dans la forte suspicion de la réalité des phénomènes d'altérations des fonctions cognitives à l'âge adulte des enfants anesthésiés et opérés avant l'âge de 3-4 ans.

QUELLES CONCLUSIONS POUR NOTRE PRATIQUE QUOTIDIENNE

Face aux résultats des études cliniques récentes, la suspicion d'une neurotoxicité des agents anesthésiques sur le cerveau en développement et son corolaire clinique représenté par les troubles des fonctions cognitives à l'âge adulte se confirment de plus en plus.

En partant d'un principe que précautions certaines règles de bon sens sont à appliquer : une administration optimale des agents anesthésiques évitant le surdosage tout en limitant les facteurs participants (et potentiellement responsables) des phénomènes de neurotoxicité tels que l'hypoxie, l'hyperthermie, la douleur, l'hypotension ou le bas débit cardiaque.

REFERENCES

1. Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg* 2008;106:1681-707.
2. Wang C, Slikker W, Jr. Strategies and experimental models for evaluating anesthetics: effects on the developing nervous system. *Anesth Analg* 2008;106:1643-58.
3. Mantz J, Dahmani S. Exploring the mechanisms of general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 2008;59:167-71.
4. Anand KJ, Garg S, Rovnaghi CR, Narsinghani U, Bhutta AT, Hall RW. Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res* 2007;62:283-90.
5. Den U, Favrais G, Plaisant F, Winerdal M, Felderhoff-Mueser U, Lampa J, Lelievre V, Gressens P. Systemic inflammation sensitizes the neonatal brain to excitotoxicity through a pro-/anti-inflammatory imbalance: Key role of TNFalpha pathway and protection by etanercept. *Brain Behav Immun* 2009.
6. Cattano D, Young C, Straiko MM, Olney JW. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesth Analg* 2008;106:1712-4.

7. Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology* 2007;28:931-7.
8. Perouansky M, Hemmings HC, Jr. Neurotoxicity of general anesthetics: cause for concern? *Anesthesiology* 2009;111:1365-71.
9. Head BP, Patel HH, Niesman IR, Drummond JC, Roth DM, Patel PM. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. *Anesthesiology* 2009;110:813-25.
10. Pesic V, Milanovic D, Tanic N, Popic J, Kanazir S, Jevtovic-Todorovic V, Ruzdijic S. Potential mechanism of cell death in the developing rat brain induced by propofol anesthesia. *Int J Dev Neurosci* 2009;27:279-87.
11. Briner A, De Roo M, Dayer A, Muller D, Habre W, Vutskits L. Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology*;112:546-56.
12. Sprunger JK, Reese CT, Decker RM. Can standard open pediatric urological procedures be performed on an outpatient basis? *Journal of Urology* 2001;166:1062-4.
13. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, Schroeder DR, Weaver AL, Warner DO. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009;110:796-804.
14. Shih J, May LD, Gonzalez HE, Lee EW, Alvi RS, Sall JW, Rau V, Bickler PE, Lalchandani GR, Yusupova M, Woodward E, Kang H, Wilk AJ, Carlston CM, Mendoza MV, Guggenheim JN, Schaefer M, Rowe AM, Stratmann G. Delayed environmental enrichment reverses sevoflurane-induced memory impairment in rats. *Anesthesiology* 2012;116:586-602.
15. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg* 2011;113:1143-51.
16. Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, Choi JY, Kimble KK, Todd MM. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology* 2012;117:494-503.